

PREPARATION OF 1-(2-TETRAHYDROFURYL)-5-FLUOROURACIL

Patent number: JP52089680
Publication date: 1977-07-27
Inventor: KOJIMA ATSUSHI; others: 04
Applicant: MITSUI TOATSU CHEM INC
Classification:
- **international:** C07D405/04
- **european:**
Application number: JP19760005408 19760122
Priority number(s):

Abstract of JP52089680

PURPOSE: To easily obtain 5 - fluorouracil derivatives useful as antitumor and antiviral agents from 5 - fluorouracil and 2, 3 - dihydrofuran by the use of an amphoteric compound as a reaction accelerator.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

公開特許公報

昭52—89680

⑤Int. Cl.² 識別記号 ⑥日本分類 庁内整理番号 ③公開 昭和52年(1977)7月27日
 C 07 D 405/04 // 16 E 461 7009—44
 A 61 K 31/505 ADU 30 G 133.42 6617—44 発明の数 1
 ADY 30 H 52 5727—44 審査請求 有
 (C 07 D 405/04 30 H 611 5727—44
 C 07 D 239/54
 C 07 D 307/22) (全 4 頁)

④ 1—(2-テトラヒドロフリル) -5-フルオ
 ロウラシルの製造法

⑦特 願 昭51—5408
 ⑧出 願 昭51(1976)1月22日
 ⑨発 明 者 小島温
 横浜市西区境ノ谷23
 同 神野嘉嗣
 横浜市戸塚区飯島町2882

⑫発 明 者 池祥雅
 横浜市戸塚区飯島町2882
 同 横山辰郎
 横浜市戸塚区飯島町2070
 同 尾館誠
 横浜市戸塚区小菅ヶ谷町1612
 ⑬出 願 人 三井東圧化学株式会社
 東京都千代田区霞が関三丁目 2
 番 5 号

明 細 書

1. 発明の名称

1—(2-テトラヒドロフリル) -5-フル
 オロウラシルの製造法

2. 特許請求の範囲

5-フルオロウラシルと2,3-ジヒドロフラン
 とを両性化合物の存在下で反応させることを
 特徴とする1—(2-テトラヒドロフリル) -
 5-フルオロウラシルの製造法

3. 発明の詳細な説明

本発明は、1—(2-テトラヒドロフリル)
 -5-フルオロウラシルの製造法に関するもの
 で、詳しくは、5-フルオロウラシルと2,3-
 ジヒドロフランとを両性化合物の存在下で反応
 させて、1—(2-テトラヒドロフリル) -5-
 フルオロウラシルを製造する方法に関するも
 のである。1—(2-テトラヒドロフリル)
 -5-フルオロウラシルは、抗腫瘍剤、抗ビ
 ルス剤などとしてよく知られた化合物であり、

その製造法としても、いくつかの方法が知られ
 ている。例えば、英国特許第1168391号明細
 書には、5-フルオロウラシルの水銀塩に2-
 クロロテトラヒドロフランを反応させる方法が
 記載されており、また、特公昭49-10510号公
 報には、2,4-ビス(トリメチルシリル)-5-
 フルオロウラシルに2-クロロテトラヒドロフ
 ランを反応させる方法が記載されている。さら
 に、ベルギー国特許第807556号明細書には、
 2,4-ビス(トリメチルシリル)-5-フルオ
 ロウラシルに2-アシロキシテトラヒドロフラ
 ンまたは2-アルコキシテトラヒドロフランを
 反応させる方法も記載されている。しかしなが
 ら、最初に掲げた方法は、反応に使用する2-
 クロロテトラヒドロフランがきわめて不安定な
 化合物であるため、-60~-10℃くらいの低温
 度で反応を行なわなければならないばかりでな
 く、5-フルオロウラシルの水銀塩を用いるた
 め公害問題を惹起するおそれがある。第二の方
 法も、2-クロロテトラヒドロフランを使用す

るための工業的不利益はまぬがれないばかりでなく、5-フルオロウラシルを、一旦、反応容易な2,4-ビス(トリメチルシリル)-5-フルオロウラシルに変換しなければならず、工程の複雑化、コストの増大は避けられない。さらに、第三の方法も、2,4-ビス(トリメチルシリル)-5-フルオロウラシルを用いる点では、第二の方法と同様であるばかりでなく、2-アシロキシテトラヒドロフランおよび2-アルコキシテトラヒドロフランは、通常、2-クロロテトラヒドロフランから調製される化合物であるから、決して工業的に有利な方法とは云えない。

本発明者は、これら公知の方法の欠点を改善し、工業的に有利に1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウラシルを製造する方法を案出する目的で研究を重ねた結果、反応促進剤として、両性化合物を使用することにより、5-フルオロウラシルと2,3-ジヒドロフランとを容易に反応させることができ、したがって、

3

本発明の反応は、通常、溶媒中で行なうのが適当であり、適当な溶媒としては、例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド、ピリジン、ピコリン、キノリン、トリエチルアミンなどを挙げることができる。2,3-ジヒドロフランは、5-フルオロウラシルに対して、1.0~4.0モル比くらい使用すれば充分である。反応温度は、0~200℃くらいでよい。

反応終了後、反応液を常法に従って処理すれば、1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウラシルを容易に製造することができる。

以下、実施例により、本発明を具体的に説明する。

実施例1

5-フルオロウラシル2.6gおよびニコチン酸0.246gをジメチルホルムアミド30mlに溶かし、140℃に加熱しながら2,3-ジヒドロフラン2.8gを数回に分けて4時間に加え、さらに4時間同温度で反応を行なった。反応終了後、反応液

1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウラシルを工業的に有利に製造することができ、これを見出して本発明を完成するに至つたものである。

本発明について、さらに詳細な説明を加えれば本発明で使用される両性化合物としては、グリシン、アラニン、 β -アラニン、リジン、プロリンなどのようなアミノ酸類、アントラニル酸、*m*-アミノ安息香酸、*p*-アミノ安息香酸、オルタニル酸、メタニル酸、スルファニル酸などのようなアミノベンゼンカルボン酸類またはスルホン酸類、ニコチン酸、イソニコチン酸、キノリンカルボン酸、ピラジンカルボン酸、ピリジンスルホン酸などのような複素環カルボン酸類またはスルホン酸類、オキシピリジン、オキシピリミジン、オキシピラゾール、オキシキノリンなどのようなオキシ複素環化合物類などが適当である。これら両性化合物は、5-フルオロウラシルに対して、0.1~10モル比程度用いればよい。

4

からジメチルホルムアミドを留去し、残留物にクロロホルム50mlを加えて攪拌したのち、戸過して不溶物0.9gを除去した。戸液を水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、クロロホルムを留去して、1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウラシル1.85gを得た。このものの融点は165~168℃であつた。クロロホルムに不溶の物質は、ニコチン酸0.24gを含んだ5-フルオロウラシルであつた。消費した5-フルオロウラシルに対する目的化合物の収率は、61%であつた。

実施例2

5-フルオロウラシル1.3gおよびグリシン0.75gをジメチルホルムアミド20mlに溶かし、145℃に加熱しながら2,3-ジヒドロフラン2.8gを数回に分けて8時間に加え、さらに同温度で5時間反応を行なった。反応終了後、反応液を実施例1における同様に処理して、1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウラシル0.9gを得、クロロホルム不溶物として、

グリシン0.75gを含む5-フルオロウラシル
1.0gを回収した。消費した5-フルオロウラ
シルに対する目的化合物の収率は、56%であ
った。

特許出願人

三井東圧化学株式会社

特開 昭52-89680 (3)

手続補正費(自費)

昭和52年8月24日

特許庁長官 片山石郎 殿

1. 事件の表示

昭和51年特許願第5408号

2. 発明の名称

1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウ
ラシルの製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

氏 名 (312) 三井東圧化学株式会社

代表者 松葉谷 誠

電話 581-6111

4. 補正により増加する発明の数

0

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

明細書を次のとおり補正する。

(1) 第3ページ第10~11行

「2-クロロテトラヒドロフラン」の後に「ま
たは2,3-ジヒドロフラン」を挿入する。

(2) 第4ページ下から第4行

「オキシ複素環化合物類」の後に「 N,N -ピ
ス(β-シアノエチル)-D-デシルアミン、(1
-ビリジニオ)-アセテート、トリエチルアン
モニオアセテート、ジメチル-フェニルアンモ
ニオアセテートのようなベタイン型化合物類」
を挿入する。

(3) 第7ページ第4行

実施例2の記載の後に次の実施例3および実
施例4の記載を挿入する。

「実施例3

5-フルオロウラシル2.6gおよびトリエチ
ルアンモニオアセテート0.3gをビリジン20
mlに溶解し、2,3-ジヒドロフラン2.1gを加
え、120℃で6時間反応した。溶媒を減圧で

蒸留除去し、以後実施例1と同様に処理した。
クロロホルム不溶物として触媒を含んだ未反応
の5-フルオロウラシル約0.8gを回収した。
クロロホルム抽出物からは1-(2-テトラヒ
ドロフリル)-5-フルオロウラシル2.1gを
得た。収率52.5%であった。

実施例4

5-フルオロウラシル2.6gおよび N,N -ピ
ス(β-シアノエチル)-D-デシルアミン0.3
gをメチルエチルケトン100mlに混合し、こ
れに2,3-ジヒドロフラン2.8gを加え、オー
トクレーブ中で150℃に6時間反応した。溶
媒を蒸発乾固し、残留物にクロロホルムを加え
生成物を抽出した。不溶物として未反応の5-
フルオロウラシル0.5gを回収した。クロロホ
ルムは乾燥後、濃縮し、析出物をエタノールか
ら再結晶して1-(2-テトラヒドロフリル)
-5-フルオロウラシル1.8gを得た。母液に
濃アンモニア水を加え、60℃で4時間処理し
たのち、蒸発乾固し、残留物を精製して、1-

(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウ
ラシルをさらに0.7%得た。合計収率は62.5
%であつた。」

以 上